

Z. klin. Chem. u. klin. Biochem.
8. Jg., S. 618—620, November 1970

Zur hormonalen Regulation des Zn-Stoffwechsels

Von F. DORN und TH. GÜNTHER

Aus dem Physiologisch-chemischen Institut der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 30. Juli 1970)

Von allen untersuchten hormonalen Zuständen war nach Adrenalectomie der Zn-Gehalt in Leber und Niere am stärksten erhöht. Die Wirkung der Adrenalectomie auf den Zn-Gehalt der Leber konnte durch Cortison, nicht aber durch Aldosteron ausgeglichen werden. Die Organe, deren Zn-Gehalt nach Adrenalectomie erhöht ist, nehmen mehr ^{65}Zn auf, bei den anderen ist der ^{65}Zn -turnover verlangsamt.

The hormonal regulation of Zn metabolism

The concentration of Zn in the liver and kidneys was determined in various hormonal states; the greatest increase was caused by adrenalectomy. The effect of adrenalectomy on the Zn concentration of the liver was reversed by cortisone, but not by aldosterone. Organs that show an increased Zn concentration after adrenalectomy take up more ^{65}Zn under normal conditions than do the other organs, where the rate of turnover of ^{65}Zn is lower.

Zn gehört zu den lebensnotwendigen Elementen. Es konnte als Bestandteil verschiedener Enzyme (NAD-abhängige Dehydrogenasen, Phosphatase, Carboanhydratase, Carboxypeptidase) nachgewiesen werden (1) und soll die Biosynthese von Proteinen und Nucleinsäuren stimulieren (2).

Bei Zn-armer Ernährung treten bei erwachsenen Tieren mannigfaltige Mangelerscheinungen (1) und bei Foeten Mißbildungen auf (3, 4). Bei verschiedenen Krankheiten ändert sich die Zn-Konzentration im Serum (5) u. a. bei endokrinen Störungen. So wurde eine Abnahme der Serum-Zn-Konzentration bei Hypophyseninsuffizienz, M. Addison und Myxödem, eine Zunahme bei Hyperthyreose oder nach Injektion von Adrenalin, Thyroxin und thyreotropem Hormon (5) gefunden. Eine (direkte oder indirekte) hormonale Regulation des Zn-Stoffwechsels oder eine Beteiligung des Zn am Zustandekommen dieser krankhaften Störungen würden entsprechende Änderungen des intrazellulären Zn-Gehalts erwarten lassen, zumal sich etwa 99% des Zn-Gehalts eines Organs in den Zellen befinden. Wir haben deshalb den Einfluß von Hormonen auf den Zn-Gehalt in verschiedenen Organen untersucht.

Methodik

Die Vorbehandlung der männlichen Albinoratten und der in Äthernarkose entnommenen Organe wurde früher ausführlich beschrieben (6). Zur Bestimmung des Zn-Gehalts wurde Serum im Verhältnis 1:4 mit bidest. Wasser verdünnt. Von den gefriergetrockneten Organen wurden etwa 50 mg mit 0,5 ml konz. HNO_3 1 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt und mit 5 ml bidest. Wasser versetzt. Die Zn-Bestimmung wurde im Atomabsorptionsspektrophotometer (M4QIII-FA2, Fa. Zeiss) durchgeführt.

Zur Bestimmung des Zn-Fluxes wurden 10 μC ^{65}Zn /100 g Ratte i. v. injiziert (^{65}Zn , 100—2500 mC/g Zn, Radiochemical Centre Amersham).

Zu verschiedenen Zeiten wurden den Tieren in Äthernarkose Blut und Organe entnommen. In 0,1—1 ml Serumproben bzw. 20—50 mg Organtrockensubstanz nach Veraschung mit HNO_3

wurde die Radioaktivität des ^{65}Zn im Bohrlochkristall (Fa. Frieske u. Hoepfner) gemessen, Meßvolumen jeweils 1 ml. Bei der graphischen Darstellung der ^{65}Zn -Aufnahme in die Gewebe wurde jeweils die Aktivität des extrazellulären Zn abgezogen. Hierfür wurde das Verteilungsvolumen des extrazellulären ^{65}Zn in den Organen mit 10%, im Muskel mit seiner geringeren extrazellulären Flüssigkeit (EZF) mit 5% und im Knochen mit 0% angenommen. Eine Rechnung zeigt, daß der Fehler durch die Ungenauigkeit dieser Größe unerheblich ist.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 1 zeigt, daß Hypophysektomie, STH-Behandlung und die Sexualhormone den Zn-Gehalt von Leber und Muskulatur nicht signifikant beeinflussen.

Tab. 1
Zn-Gehalt ($\bar{x} \pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes) in Lebern und Muskeln bei verschiedenen hormonalen Zuständen. [Die Tiere sind identisch mit (6), dort auch weitere Angaben]

	Zn [mmol/kg Leber	Trockensubstanz Muskel
Normale Tiere	$1,57 \pm 0,014$	$0,812 \pm 0,023$
Hypophysektomierte Tiere	$1,61 \pm 0,040$	$0,840 \pm 0,042$
Normale Tiere + STH	$1,64 \pm 0,072$	$0,845 \pm 0,032$
Adrenalectomierte Tiere	$2,70 \pm 0,207$	$0,843 \pm 0,077$
Adrenalectomierte T. + Aldoster.	$2,47 \pm 0,148$	$0,864 \pm 0,015$
Adrenalectomierte T. + Cortison	$1,48 \pm 0,054$	$1,03 \pm 0,033$
Normale T. + Methylthiouracil	$1,64 \pm 0,029$	$1,42 \pm 0,065$
Normale T. + Thyroxin	$1,33 \pm 0,064$	$0,901 \pm 0,030$
Parathyreoidektomierte Tiere	$1,85 \pm 0,094$	$0,841 \pm 0,042$
Kastrierte Tiere	$1,59 \pm 0,039$	$0,780 \pm 0,019$
Normale Tiere + Testosteron	$1,58 \pm 0,065$	$0,778 \pm 0,028$
Normale Tiere + Östradiol	$1,64 \pm 0,059$	$0,739 \pm 0,021$
Normale Tiere + Progesteron	$1,66 \pm 0,028$	$0,643 \pm 0,017$

Nach Adrenalectomie war der Zn-Gehalt in der Leber um etwa 70% höher als bei Normaltieren. Der Zn-Gehalt der Muskulatur war unverändert. Aldosteronbehandlung hatte keinen Einfluß auf die Verteilung des Zn. Cortisonbehandlung dagegen verhinderte das Ansteigen des Zn-Gehalts in der Leber, bewirkte aber im Muskel — möglicherweise infolge der hohen Dosierung — eine geringe Erhöhung des Zn. Nach Entfernung der Epithelkörperchen war der Zn-Gehalt in der Leber etwas erhöht. Methylthiouracil-Gabe

führte nur im Muskel zur Vermehrung des Zn-Bestandes, Thyroxin bewirkte dagegen eine geringe Senkung des Zn-Gehalts in der Leber.

Diese Veränderungen sind mit den von WOLFF (5) beschriebenen Hormon-abhängigen Veränderungen der Serum-Zn-Konzentration korrelierbar. Danach könnte eine Zunahme des Serum-Zn bei Hyperthyreose durch Austreten von Zn aus der Leberzelle und die Abnahme beim Myxödem auf einer Aufnahme von Zn in die Muskelzelle beruhen.

Die größten Änderungen der Zn-Verteilung erfolgten nach Adrenalectomie. Ihre Normalisierung durch Cortison läßt den Schluß zu, daß die normale Zn-Verteilung durch Glucocorticoide reguliert wird. Wir haben deshalb die Wirkung der Adrenalectomie auf den Zn-Stoffwechsel näher untersucht (Tab. 2).

Die Zunahme des Zn-Gehalts in der Leber ist bereits 2 Tage nach der Adrenalectomie nachzuweisen. Eine signifikante Zunahme fanden wir außerdem noch in der Niere. In den anderen untersuchten Organen blieb der Zn-Gehalt gleich. Die Beschränkung des Effektes auf Leber und Nieren läßt sich mit einer stärkeren Beeinflussung dieser Organe durch Glucocorticoide erklären, denn sie nehmen von zugegebenem ^{14}C -Cortisol auch am meisten auf (7).

Im Serum und im Knochen nahm der Zn-Gehalt etwa im gleichen Verhältnis ab. Das weist darauf hin, daß Zn im Knochen an Apatit adsorbiert ist und mit dem Zn der EZF im Gleichgewicht steht.

Eine bilanzmäßige Betrachtung zeigt, daß die Zn-Menge, die nach Adrenalectomie den Knochen verlassen hat, etwa der Zn-Zunahme in Leber und Nieren entspricht. Nach Adrenalectomie gelangt offenbar zunächst Zn aus der EZF in Leber- und Nierenzellen. Dadurch vermindert sich die extrazelluläre Zn-Konzentration, und Zn wird im Knochen desorbiert.

Zur Erklärung des höheren Zn-Gehalts in Leber und Nieren nach Adrenalectomie bestimmten wir die Geschwindigkeit, mit der ^{65}Zn in verschiedene Organe aufgenommen wird. 5 Min. nach i. v.-Injektion von ^{65}Zn ; wenn die Verteilung in der EZF der Ratte abgeschlossen ist, ist die Zn-Aktivität im Serum adrenalectomierter Ratten um etwa 20% höher als bei den Kontrollen (Abb. 1). Dies läßt sich damit erklären, daß die EZF nach Adrenalectomie verringert ist. Die ^{65}Zn -Aktivität im Serum nimmt danach bis zur untersuchten Zeit (8 Std. nach Injektion) in einer zweigliedrigen Exponentialfunktion ab. Da während dieser Zeit die durch Nieren und Darm ausgeschiedene Zn-Menge gering ist (8), kann man die beiden Glieder der Exponentialfunktion auf eine schnelle und eine langsame Zn-Permeation in den intrazellulären Raum zurückführen. Abbildung 2 zeigt, daß für die schnelle ^{65}Zn -Aufnahme hauptsächlich Leber und Nieren, für die langsame Aufnahme die übrigen untersuchten Organe, Muskel, Herz, Hoden und Knochen in Frage kommen. Der zeitliche Verlauf der ^{65}Zn -Aufnahme und Abgabe stimmt bei den verschiedenen Organen der

Kontrolltiere mit früheren Angaben über die ^{65}Zn -Aufnahme überein (9).

Berechnet man die relative spezifische Aktivität (Imp./Min. pro g Organ/ μMol Zn pro g Organ/Imp./Min. pro ml Serum/ μMol Zn pro ml Serum), so ergibt sich, daß der Zn-Austausch in Leber und Nieren schnell und vollständig erfolgt. Erst nach 8 Std. ist das Zn im Herzmuskel zu 100%, im Skelettmuskel zu 30%, im Hoden zu 25% und im Knochen zu 5% ausgetauscht. Zu dieser Zeit ist die relative spezifische Aktivität in Leber und Nieren > 1 , d. h. der Rücktausch

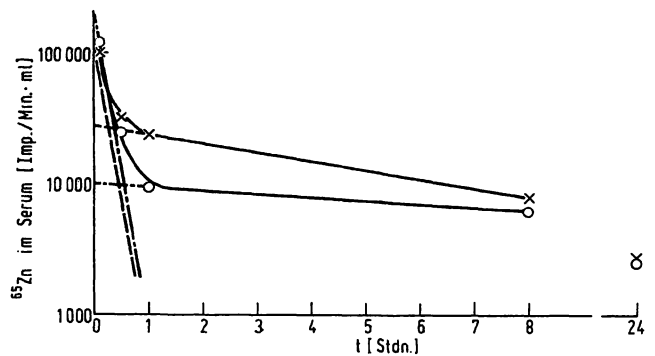


Abb. 1
 ^{65}Zn -Aktivität im Serum normaler (x) und adrenalectomierter (o) Ratten (3 Tage nach Adrenalectomie) zu verschiedenen Zeiten nach i. v. Injektion von $10 \mu\text{C}$ $^{65}\text{Zn}/100 \text{ g}$ Ratte (Mittelwerte von je 4 Tieren)

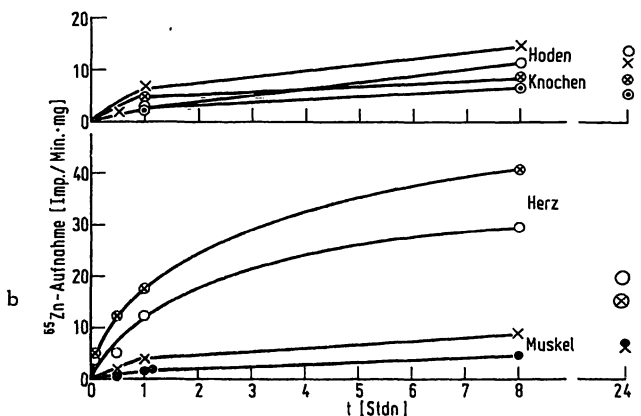
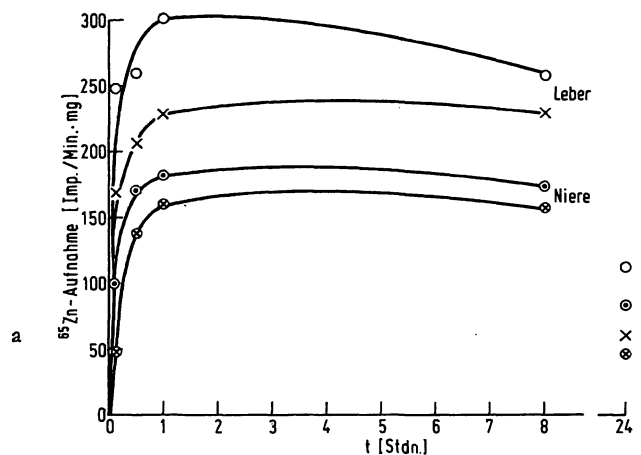


Abb. 2a und b
Aufnahme von ^{65}Zn in verschiedene Organe, bezogen auf Frischgewicht, Kontrollen: x, \otimes , adrenalectomierte Tiere: o, \odot (Mittelwerte von je 4 Tieren)

Tab. 2

Zn-Gehalt in Serum und verschiedenen gefriergetrockneten Organen von normalen, mit Cycloheximid behandelten [3 Tage lang, täglich 0,2 mg/100 g intraperitoneal], und von adrenaletomierten Ratten zu verschiedenen Zeiten nach Adrenaletomie

	Normale Ratten, Cycloheximid	Normale Ratten, unbehandelt	Adrenaletomierte Ratten		
			2 Tage nach Op.	5 Tage nach Op.	10 Tage nach Op.
Serum ($\mu\text{Mol/l}$)	21,8 \pm 0,60	33,4 \pm 0,77	25,7 \pm 1,09	31,44 \pm 0,59	27,95 \pm 0,37
Leber mMol/kg Trockensubstanz	2,01 \pm 0,08	1,37 \pm 0,02	2,26 \pm 0,04	1,995 \pm 0,02	1,82 \pm 0,04
Niere mMol/kg Trockensubstanz	1,40 \pm 0,06	1,25 \pm 0,01	1,52 \pm 0,04	1,87 \pm 0,06	1,93 \pm 0,03
Herz mMol/kg Trockensubstanz	1,17 \pm 0,02	0,963 \pm 0,004	1,01 \pm 0,01	0,987 \pm 0,01	1,01 \pm 0,01
Muskel mMol/kg Trockensubstanz	0,680 \pm 0,02	0,564 \pm 0,004	0,617 \pm 0,01	0,572 \pm 0,004	0,574 \pm 0,01
Hoden mMol/kg Trockensubstanz	2,70 \pm 0,05	2,75 \pm 0,013	2,74 \pm 0,01	2,76 \pm 0,04	2,68 \pm 0,02
Knochen mMol/kg Trockensubstanz	2,22 \pm 0,05	2,79 \pm 0,067	2,52 \pm 0,08	—	2,43 \pm 0,11

Tab. 2a

Wassergehalt (%) der untersuchten Organe (vgl. Tab. 2)

	Normale Ratten, Cycloheximid	Normale Ratten, unbehandelt	Adrenaletomierte Ratten		
			2 Tage nach Op.	5 Tage nach Op.	10 Tage nach Op.
Leber	71,30 \pm 0,34	68,22 \pm 0,19	71,7 \pm 0,25	70,9 \pm 0,33	71,84 \pm 0,20
Niere	75,70 \pm 0,69	74,44 \pm 0,12	75,23 \pm 0,43	74,90 \pm 0,10	75,85 \pm 0,23
Herz	75,18 \pm 0,30	76,62 \pm 0,21	76,68 \pm 0,21	76,12 \pm 0,04	76,34 \pm 0,10
Muskel	75,12 \pm 0,26	74,42 \pm 0,08	74,98 \pm 0,22	74,74 \pm 0,22	75,4 \pm 0,07
Hoden	85,96 \pm 0,46	85,98 \pm 0,13	85,82 \pm 0,10	85,72 \pm 0,11	86,10 \pm 0,16
Knochen	33,30 \pm 0,60	25,9 \pm 0,71	27,8 \pm 0,8	—	28,9 \pm 0,7

des ^{65}Zn erfolgt in diesen Organen langsamer als die ^{65}Zn -Elimination aus dem Serum.

Aus Abbildung 1 geht weiter hervor, daß bei adrenaletomierten Ratten die ^{65}Zn -Aktivität im Serum zunächst schneller und stärker abnimmt als bei den Kontrollen, d. h. bei den adrenaletomierten Tieren wird in der ersten Phase Zn mit etwas höherer Geschwindigkeit in einen größeren Verteilungsraum aufgenommen. Eine Analyse der Exponentialfunktionen ergibt für den schnellen Aktivitätsabfall bei den Kontrolltieren eine Halbwertszeit von etwa 10 Min. und bei den adrenaletomierten Tieren von etwa 7 Min. Dieser schnelleren Elimination von ^{65}Zn aus dem Serum adrenaletomierter Ratten entspricht eine schnellere ^{65}Zn -Aufnahme in Leber und Nieren bei diesen Tieren (Abb. 2). Die höhere ^{65}Zn -Aktivität in Leber und Nieren läßt sich auf den höheren Zn-Gehalt dieser Organe nach Adrenaletomie zurückführen.

Das zweite Glied der Exponentialfunktionen der Abbildung 1 ergibt bei den Kontrolltieren eine Halbwertszeit von 4,5 Stdn., bei den adrenaletomierten Tieren von etwa 9 Stdn. Während der zweiten Phase nimmt also die ^{65}Zn -Aktivität im Serum adrenaletomierter Ratten langsamer ab. Hiermit stimmt überein, daß bei diesen Tieren ^{65}Zn mit geringerer Geschwindigkeit in Herz, Skelettmuskel, Hoden und Knochen aufgenommen wird.

Vergleicht man die Geschwindigkeiten der Zn-Aufnahme in die verschiedenen Organe, so zeigt sich, daß sie nicht mit dem Zn-Gehalt korreliert sind. Für die

bei verschiedenen Organen unterschiedliche Aufnahmegeschwindigkeit scheint daher ein membrangebundener Transportmechanismus verantwortlich zu sein.

Der höhere Zn-Gehalt von Leber und Nieren nach Adrenaletomie kann durch eine Zunahme von intrazellulären Zn-Komplexbildnern oder durch eine Änderung der Geschwindigkeitskonstanten für den Zn-Influx und Zn-Efflux bedingt sein.

Bei den Organen mit gleichbleibendem Zn-Gehalt und nach Adrenaletomie verlangsamt ^{65}Zn -Influx kann man auf einen im gleichen Maße verlangsamt Zn-Efflux schließen.

Ein verminderter Efflux und seine Erhöhung durch Glucocorticoide wurde auch für das nach Adrenaletomie vermehrte Cu in der Leber angenommen (10).

An der Elimination von Cu aus der Leber ist wahrscheinlich Protein beteiligt, denn nach Hemmung der Proteinsynthese war der Cu-Gehalt in der Leber erhöht (11). Die Synthese dieses Proteins soll ebenfalls durch Nebennierenrindenhormone beeinflusst werden (10). Beim Zn könnten ähnliche Beziehungen bestehen, denn nach Gaben von Cycloheximid, wodurch die Proteinsynthese gehemmt wird, war der Zn-Gehalt in Serum und Knochen (wie nach Adrenaletomie) abgesunken und vor allem in der Leber ebenfalls angestiegen (Tab. 2). Für eine Analogie spricht weiter, daß beide Metalle im Cytoplasma von Leber und Nieren größtenteils an ein Protein vom Molekulargewicht etwa 10000 gebunden sind (12).

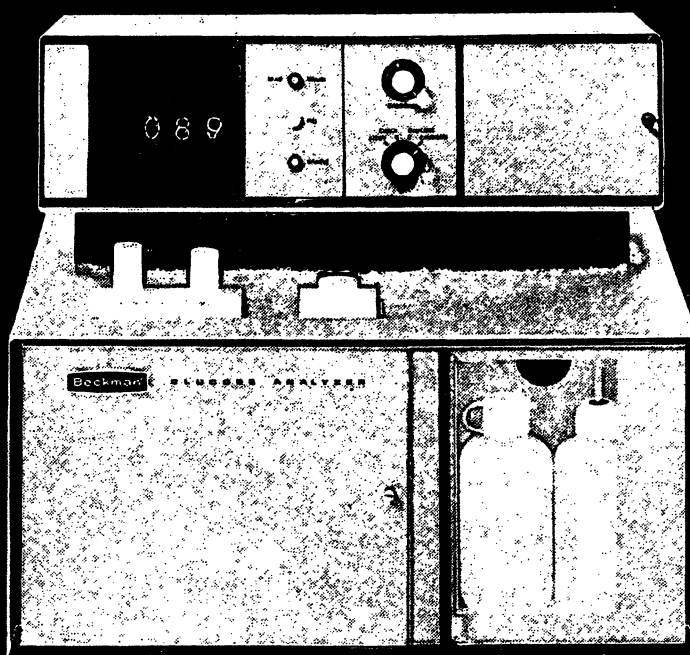
Literatur

1. VALLEE, B. L., in: C. L. Comar and F. Bronner, Mineral Metabol. Bd. 2B, S. 443 Acad. Press New York, London (1962). — 2. WESER, U., S. SEEGER und P. WARNECKE, Z. Naturforsch. 24b, 866 (1969). — 3. HURLEY, L. S., Fed. Proc. 27, 193 (1968). — 4. DIAMOND, I. und L. S. HURLEY, J. Nutrit. 100, 325 (1970). — 5. WOLFF, H. P., Klin. Wschr. 34, 409 (1956). — 6. GÜNTHER, Th. und Ch. ALTER, diese Z. 5, 67 (1967). — 7. BELLAMY, D., J. G. PHILLIPS, T. C. JONES und R. A. LEONARD, Biochem. J. 85, 537 (1962). — 8. SHELLE, G. E., I. I. CHAIGOFF, H. D. JONES und L. M. MONTGOMERY, J. biol. Chemistry 147, 409 (1943). — 9. SHELLE, G. E., I. I. CHAIGOFF, H. D. JONES und L. M. MONTGOMERY, J. biol. Chemistry 149, 139 (1943). — 10. GREGORIADIS, G. und T. L. SOURKES, Canad. J. Biochem. 48, 160 (1970). — 11. GREGORIADIS, G. und T. L. SOURKES, Nature, London 218, 290 (1968). — 12. EVANS, C. W. und W. E. CORNATZER, Fed. Proc. 29, 695 (1970).

Prof. Dr. Th. Günther, 1000 Berlin 33, Arnimallee 22

Wie lange dauert bei Ihnen eine wahre Glukose-Bestimmung?

Wir benötigen nur 10 Sekunden ...



... mit dem neuen **Beckman-Glukose-Analysator Modell ERA-2001**
durch Anwendung einer völlig neuen Meßtechnik.

Unser Gerät ermittelt die wahre Glukose durch polarographische Messung der Abnahmegeschwindigkeit des Sauerstoffs während der enzymatischen Oxydation.

Weitere überzeugende Argumente:

- Mikroliter-Proben
10 µl Serum oder Plasma bzw. 50 µl Urin
- Ohne Enteiweißung oder Probenverdünnung

- Digitale Anzeige der Meßwerte in mg % Glukose
- Meßgenauigkeit $\pm 2\%$
Linearität der Anzeige bis 400 mg %
- Außerordentlich günstiger Preis

*Bitte besuchen Sie uns auf der ANALYTICA in München
vom 29. April bis 2. Mai 1970.
Sie finden uns in Halle 3, Stand-Nr. 3115-19, 3214-20.*

Beckman®

BECKMAN INSTRUMENTS GMBH
8 München 45, Frankfurter Ring 115, Tel. 3 88 71, Telex 05-23823

Technische Büros: Berlin, Tel. 3 12 10 35; Hamburg, Tel. 51 95 54; Hannover, Tel. 66 39 92; Düsseldorf, Tel. 68 44 93; Frankfurt, Tel. (06103) 10 03; Stuttgart, Tel. 71 18 37; München, Tel. 88 50 35
Internationale Niederlassungen: Fullerton/USA, Genf, Paris, Glenrothes/Schottland, Tokio, Kapstadt, Wien, Amsterdam, Stockholm

ACTA BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE



Zeitschrift der Ungarischen Akademie der Wissenschaften

VOLUME 5

NUMBER 2

Contents

- S. FAZEKAS, M. NAGY, VILMA SZÉKESSY-HERMANN, E. WOLFRAM: Viscometric Investigation of Actin G and Actin F
- Á. FURKA, F. SEBESTYÉN: Studies on Carboxyl Modified Proteins and their Enzymatic Hydrolysates
- L. PATTHY, G. DÉNES: Altered Repression Behaviour in a Feedback Insensitive Mutant of *Escherichia coli* K12
- J. SÜDI, M. G. KHAN: Factors Affecting Freezing-Induced Transient Dissociation of Lactate Dehydrogenase Tetramers
- ÁGNES DÉRI, MÁRIA WOLLEMAN: Simulation by Analogue Computer of the Reaction Catalysed by Alcohol Dehydrogenase
- PIROSKA HÜVÖS, L. VERECZKEY, Ö. GAÁL: Effect of Ribonuclease on Pigeon Liver Ribosomal Ribonucleic Acids
- PIROSKA HÜVÖS, L. VERECZKEY, Ö. GAÁL, MÁRIA SZÉKELY: RNase Sensitivity of Messenger and Ribosomal RNA in Pigeon Liver Polysomes
- MÁRIA VAS, L. BOROSS: Characterization of the Less-reactive SH Groups of D-glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase. I. Kinetic Analysis of Mercaptide Formation
- MÁRIA VAS, L. BOROSS: Characterization of the Less-reactive SH Groups of D-glyceraldehyde-3-phosphate Dehydrogenase. II. Effect of Coenzyme, Anions and pH on the Reactivity
- P. ZÁVODSZKY, P. ELŐDI: Structural Investigations on Pancreatic α -Amylase. II. Determination of the Molecular Weight by Sedimentation and Light Scattering
- M. SÁJGÓ: Identification of 1-Dimethylamino-naphthalene-5-sulfonyl Amino Acids by Thin Layer Electrophoresis (Short Communication)
- ANNA GULYÁS, F. SOLYMOSSY: Effect of Diethyl Pyrocarbonate on the Biological Activity of Intact TMV-RNA (Preliminary Communication)
- E. LÁBOS, GY. FAZEKAS: On the Dynamics of Accommodation for the Muscle-response of Anodonta Larva and the Electric Response of Anodonta Nerve
- J. HOLLAND, F. ANTONI: Effect of Heavy Water on the Amino Acid Incorporation of Subcellular Liver Particles
- I. ACHÁTZ: Freeze-Etching Investigation of the Ultrastructure of Striated Myofibrils (Preliminary Report)
- K. SZÁSZ, I. HORVÁTH: The in vivo Absorption of Chlorophyll-b in Higher Plants (Short Communication)
- BOOK REVIEW

ACTA BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA erscheint vierteljährlich in Heften zu einem Band von etwa 400—500 Seiten. Format: 17 × 25 cm.

Abonnementspreis pro Band: \$ 16.00; DM 64,—

Vertrieb: KULTURA, Budapest 62, Postfach 149; Auslieferung für das Gebiet der Deutschen Bundesrepublik: KUNST UND WISSEN, Erich Bieber, Stuttgart S., Wilhelmstraße 4

AKADÉMIAI KIADÓ, Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest 502. Postfach 24